

Le cancer du testicule : facteurs de risque génétiques et environnementaux

Testicular cancer: genetic and environmental risk factors

P. Jouannet

Reçu le 9 novembre 2011 ; accepté le 22 décembre 2011
© SALF et Springer-Verlag France 2012

Résumé L'incidence du cancer du testicule (CT), qui est inégale d'une région à l'autre, progresse dans la plupart des pays y compris la France. L'origine la plus probable du CT est la non différenciation de cellules germinales souches pendant la vie fœtale. Ces cellules, maintenues dans un état immature, pourraient proliférer pour former une tumeur après la puberté. La fréquence de son association avec une cryptorchidie ou une infertilité a conduit à formuler l'hypothèse que le CT pouvait être un des constituants du syndrome de dysgénésie testiculaire. Le rôle des facteurs génétiques est suggéré par la fréquence de cas familiaux de CT mais aucun gène clairement responsable du cancer n'a été identifié jusqu'à présent. Parmi les nombreux gènes étudiés, ce sont ceux contrôlant la voie KITLG/KIT, qui participe à la régulation de la prolifération et de la fonction des cellules germinales primordiales, qui semblent jouer le rôle principal. Les études faites sur des populations migrantes et les jumeaux suggèrent par ailleurs que des facteurs environnementaux pourraient jouer un rôle essentiel dans la genèse du CT. Des dérégulations hormonales pendant la vie fœtale ou la puberté pourraient notamment favoriser le développement de CT. Cependant, l'exposition à des substances exogènes agissant comme des perturbateurs endocriniens est encore à démontrer. **Pour citer cette revue : Andrologie 22 (2012).**

Mots clés Cancer du testicule · Épidémiologie · Dysgénésie testiculaire · Perturbateurs endocriniens

Abstract The incidence of testicular cancer (TC) has a distinct geographic distribution but is increasing in most countries, including France. The most likely origin of TC is a lack of normal germ cell differentiation in the foetal testis. The maintained immature germ cells could proliferate after

puberty to induce testicular tumor. Because of its frequent association with cryptorchidism and infertility, TC could be part of the testicular dysgenesis syndrome. The role of genetic factors is suggested by the frequency of familial TC cases, but no responsible gene has been clearly identified until now. Among the various studied genes, those regulating the *KITLG/KIT* pathway involved in primordial germ cell proliferation seem to play an important role. Studies made in immigrants and twins suggest the influence of environmental factors on the origin of TC. Hormonal deregulation occurring during prenatal life or puberty could facilitate the development of TC. However, the role of exogenous substances acting as endocrine disruptors has not been demonstrated yet. **To cite this journal: Andrologie 22 (2012).**

Keywords Testicular cancer · Epidemiology · Testicular dysgenesis · Endocrine disruptors

Introduction

Le cancer du testicule (CT) ne représente que 1 % environ de tous les cancers masculins. Cependant, il s'agit de la tumeur la plus souvent diagnostiquée chez l'homme entre 15 et 45 ans. Ses caractéristiques épidémiologiques et biologiques sont relativement inhabituelles. Bien que faible, son incidence, qui est différente d'une région à l'autre, a considérablement augmenté récemment partout dans le monde. Les facteurs de risque les plus clairement identifiés suggèrent que l'apparition de la tumeur est liée en grande partie à des phénomènes qui se sont produits bien avant que les signes cliniques se manifestent, y compris pendant la vie intra-utérine au moment de la différenciation des cellules germinales dans le testicule fœtal mais peut-être aussi ultérieurement avant la mise en place de la spermatogenèse à la puberté. La pathogénie des tumeurs testiculaires n'est pas parfaitement connue. Leur développement se fait en

P. Jouannet (✉)

Centre de recherche sens, éthique, société,
université Paris-Descartes, UMR 8137,
CNRS-université Paris-Descartes, Paris, France
e-mail : pierre.jouannet2@gmail.com

deux phases : une première phase précoce où la cellule germinale primordiale ou le gonocyte ne se différencie pas en préspermatogonie et se transforme en carcinome in situ (CIS) qui est identifiable dans les tubes séminifères [1] ; une seconde phase après la puberté où la cellule CIS pourra proliférer pour former une tumeur dont l'histologie est variable. Les séminomes constituent environ 50 % des CT. Les tumeurs non séminomateuses sont très diverses : carcinomes embryonnaires, choriocarcinomes, tératomes, tératocarcinomes, tumeurs mixtes [2]. Mais quel que soit leur type, les tumeurs testiculaires ont un certain nombre de traits communs, elles dérivent toutes du même type de cellule CIS d'origine germinale, elles se développent à des âges similaires chez le jeune adulte et elles sont très sensibles à la chimiothérapie et à la radiothérapie [3]. Ce dernier caractère explique le très bon pronostic du CT.

Cette synthèse a pour but de mettre en évidence les variations de l'incidence du CT et de faire le point sur ce que l'on sait de son origine ainsi que des facteurs génétiques, hormonaux et environnementaux impliqués dans son développement. Elle ne traite pas les tumeurs dérivées des spermatoocytes et des tumeurs leydigiennes qui sont des entités à part et dont la fréquence est très rare.

Variations séculaires et géographiques de l'incidence du CT

L'incidence du CT varie beaucoup d'un pays à l'autre mais aussi au sein d'un même pays (Fig. 1). Aux États-Unis, elle est significativement plus élevée chez les hommes d'origine européenne que chez les hommes d'origine africaine. La variation concerne autant les tumeurs séminomateuses que non séminomateuses [4].

Une comparaison interrégionale utilisant les données recueillies dans 172 pays a montré qu'en 2008, le taux global de CT standardisé sur l'âge était beaucoup plus élevé en Europe, en Australie et en Amérique du Nord qu'en Asie ou en Afrique (Fig. 2) [5].

Une augmentation de l'incidence du CT a été observée dans la plupart des pays du monde au cours des 50 dernières années (Fig. 3) [4–8]. Les variations observées en fonction du temps sont liées à l'année de naissance des hommes [7,8]. L'augmentation aurait commencé à se manifester pour des hommes nés dès la fin du 19^e siècle dans des pays comme l'Angleterre et le Pays de Galles et plus tard dans les autres pays [7,9], mais il est difficile de disposer de données informatives en la matière, les registres n'ayant commencé à être

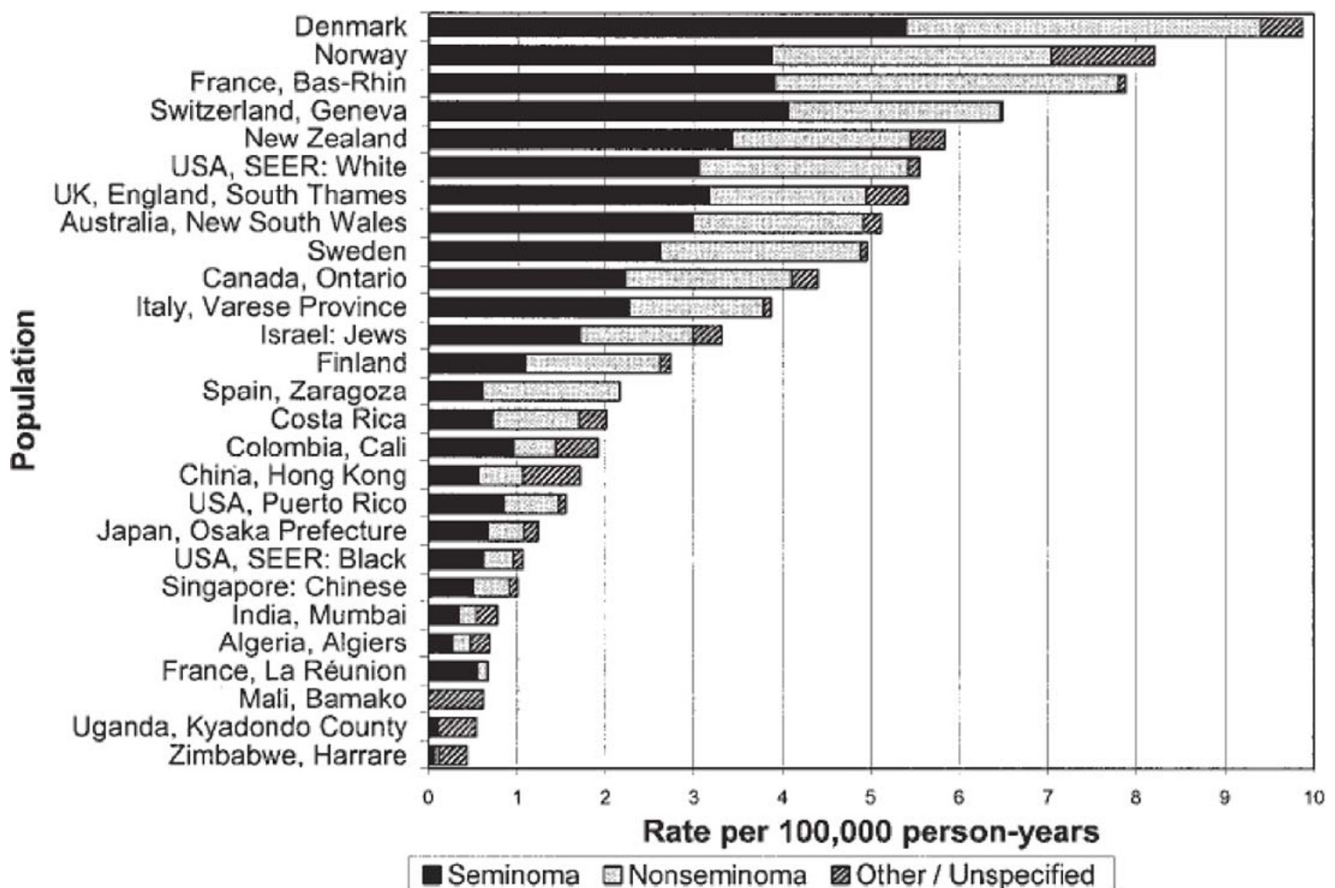


Fig. 1 Incidence du cancer du testicule dans différents pays pour la période 1993–1997 (d'après [4])

constitués que pendant la deuxième moitié du 20^e siècle dans la plupart des pays.

L'augmentation de l'incidence du CT n'est pas identique dans tous les pays et ne semble pas avoir été uniforme au fil du temps. Dans les pays scandinaves pour lesquels on dispose des données les plus anciennes et les plus complètes, on a noté une stabilisation, voire une baisse du taux de CT pour les hommes nés pendant la Seconde Guerre mondiale et l'augmentation semble s'être arrêtée dans la période récente [7,8]. En Europe, l'augmentation moyenne annuelle variait de 1 à 6 % selon les pays à la fin du 20^e siècle. En général, l'augmentation était la plus forte dans des pays comme l'Espagne ou la Slovaquie où l'incidence du cancer est la plus faible, tandis que l'augmentation s'est apparemment arrêtée dans les pays à forte incidence comme les pays scandinaves. Il pourrait en être déduit que les pays à forte incidence auraient atteint la phase mature de l'épidémie alors que les autres sont encore dans des phases plus précoces [10].

Au total, l'incidence la plus élevée de CT est observée en Norvège, au Danemark, en Allemagne et en République tchèque, pays où l'augmentation de l'incidence a été importante au cours des dernières décennies. Ce groupe de pays forme un axe nord-sud dans la partie centrale et nordique de l'Europe. Plus on s'éloigne de cet axe, plus les taux diminuent formant un gradient est-ouest ascendant et descendant d'une part et un gradient nord-sud descendant d'autre part [8,10].

En France, l'augmentation de l'incidence des CT a été suggérée par l'augmentation importante et régulière du nombre d'hommes atteints de cette pathologie qui se sont adressés dans les CECOS au cours des dernières décennies pour conserver du sperme avant de se faire traiter [11,12]. Dans la région Midi-Pyrénées, l'incidence du CT a doublé entre 1980 et 1999 [13]. De manière plus générale, l'analyse des données épidémiologiques recueillies dans 17 registres départementaux donne des résultats similaires à ceux trouvés dans les autres pays européens. Entre 1980 et 2005, l'incidence du CT standardisée à l'âge a augmenté de 3,4 à 6,5 pour 100 000, ce qui représente une augmentation annuelle de 2,5 % en moyenne [14]. L'augmentation concerne toutes les classes d'âge entre 20 et 55 ans (Fig. 4).

En 2011, l'Institut de la veille sanitaire (INVS) a publié un rapport sur l'évolution nationale et les variations régionales du nombre d'interventions chirurgicales, réalisées pour traiter un CT, calculé à partir des données du PMSI [15]. Une comparaison avec les incidences obtenues par les registres dans les régions où ils existaient a montré des résultats similaires et a validé l'approche. Entre 1998 et 2008, le taux de patients opérés en France (standardisé à la population mondiale) a augmenté de 5,1 à 6,7 pour 100 000, ce qui représente une augmentation moyenne de 2,5 % par an. L'augmentation s'est manifestée chez les hommes de 20 à 65 ans et a été la plus

prononcée pour la tranche 30–39 ans. De plus, l'étude de l'INVS a mis en évidence une variation régionale, les taux de patients opérés étant les plus élevés à l'ouest et à l'est (Bretagne, Alsace, Lorraine) et les plus faibles en Île-de-France et Languedoc-Roussillon [15].

Avant de discuter les raisons qui pourraient être à l'origine de l'augmentation récente et des variations géographiques de l'incidence du CT, il est utile de considérer les conditions de son développement et les facteurs qui peuvent l'influencer.

Origine et pathogénie du CT

L'origine et la pathogénie des tumeurs testiculaires ont été longtemps mal connues et sujet à controverse [1]. Cela est dû en grande partie au fait que l'entité CT regroupe un ensemble de tumeurs très hétérogènes et qu'il n'y a pas de modèle animal disponible pour les étudier [2]. Une lignée de souris (129) est capable de développer spontanément des tumeurs testiculaires à type de tératome ou tératocarcinome de l'enfant [16] qui dérivent des cellules germinales primordiales comme chez l'homme mais qui n'ont pas les caractéristiques des tumeurs de l'adulte. Cependant, dans la mesure où des métastases de tumeur testiculaire peuvent apparaître spontanément dans cette lignée murine, ce modèle pourrait présenter un intérêt pour l'étude des mécanismes impliqués dans la dissémination des cellules cancéreuses [17]. Par ailleurs, des études utilisant des modèles *sex-reverse* ou avec substitution chromosomique de la même lignée 129 murine suggèrent fortement le rôle d'un gène du chromosome Y, qui pourrait être SRY, dans la tumorigenèse testiculaire [18].

Depuis leur identification en 1972 par Skakkebaek [19], de très nombreuses recherches ont été menées sur les cellules CIS et ont montré leur rôle dans la genèse des tumeurs testiculaires. Des études morphologiques, histochimiques et moléculaires ont mis en évidence de nombreuses similitudes entre cellules CIS, cellules germinales primordiales, gonocytes fœtaux et cellules souches embryonnaires (ES). Le récepteur membranaire tyrosine-kinase est exprimé sur les cellules CIS comme sur les gonocytes au début de la gestation. L'expression de KIT, qui disparaît quand les cellules germinales se différencient, est maintenue dans les cellules CIS. Les cellules précurseurs des cellules cancéreuses seraient donc en fait des gonocytes dont la différenciation en spermatogonie a été bloquée (revue par Rajpert-de Meyts [1]). Les cellules germinales fœtales indifférenciées et les cellules CIS conservent très longtemps une pluripotence similaire à celle des cellules ES. En effet, des gènes comme *OCT-3/4* et *NANOG* qui ne s'expriment normalement que dans les cellules ES et les cellules germinales indifférenciées, s'expriment aussi dans les cellules CIS. Cette propriété est conservée jusqu'à l'âge adulte, ce qui peut expliquer la diversité des tissus formés

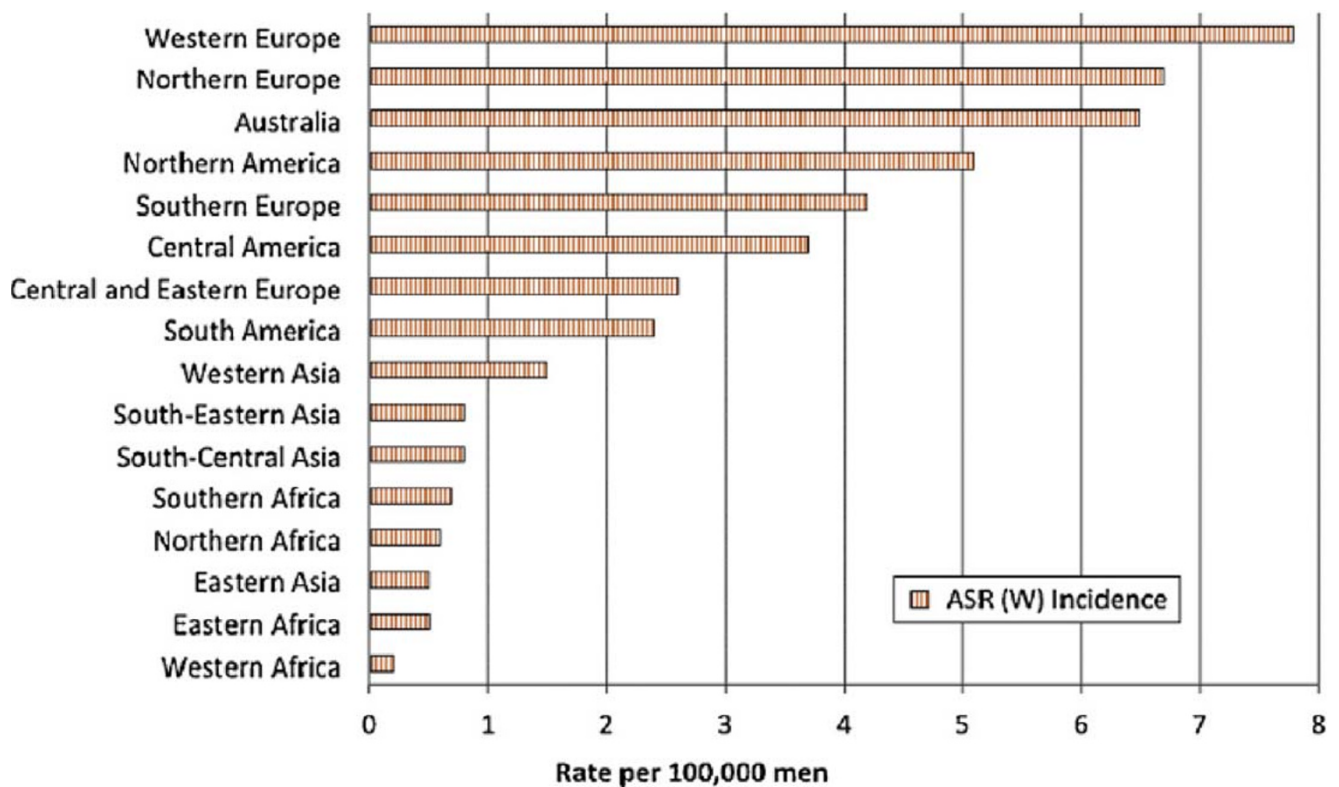


Fig. 2 Incidence du cancer du testicule (pour 100 000) dans différentes régions du monde, standardisée à l'âge de la population mondiale (d'après [5])

quand les cellules CIS prolifèrent pour former entre autres un carcinome embryonnaire. Les raisons pour lesquelles certains gonocytes fœtaux ne se différencient pas en préspermatogonies et se transforment en cellules CIS (Fig. 5) ne sont pas connues. L'hypothèse la plus souvent avancée est que les cellules somatiques qui les entourent n'auraient pas l'imprégnation hormonale (androgénique ?) suffisante pour stimuler la différenciation des cellules germinales en préspermatogonies. Ces cellules somatiques constitueraient ainsi un microenvironnement qui permettrait aux gonocytes fœtaux de rester indifférenciés jusqu'à l'âge adulte [20].

La transition du stade CIS vers un processus invasif est associée à une amplification et à un gain d'activité du bras court du chromosome 12 qui contient de nombreux gènes candidats dont le rôle n'a pas été encore bien précisé [21]. La prolifération tumorale qui peut s'initier à partir de la puberté pourrait être aussi dépendante du microenvironnement des cellules somatiques constitué par les cellules de Sertoli, les cellules péricubulaires et les cellules de Leydig.

D'autres modifications pourraient se manifester comme par exemple une altération de la méthylation des histones, qui a été mise en évidence dans les cellules non séminomateuses, et qui pourrait stimuler le processus tumoral [22].

Facteurs de risque du CT

Les nombreux facteurs qui sont susceptibles d'influencer la formation des tumeurs testiculaires, leur variabilité et les différents moments où ils peuvent s'exprimer au cours du développement expliquent en grande partie la complexité de l'épidémiologie du CT. Les facteurs maternels qui ont été mis en évidence jouent un rôle très modéré. Les seuls ayant un lien significatif sont un saignement de la femme pendant la grossesse, la taille de la fratrie et la parité, le risque de développer un CT étant d'autant plus élevé que le rang de naissance de l'homme est élevé ou que ses frères et sœurs sont plus nombreux. En revanche, les résultats contradictoires des études publiées ne permettent pas de conclure que l'âge maternel, la survenue de nausées, une hypertension ou des signes de prééclampsie, un accouchement par le siège ou par césarienne soient des facteurs de risque confirmés de survenue du CT [23].

L'influence du poids de naissance et de la prématurité sur le risque de survenue du CT a été suggérée par plusieurs études, mais leur analyse rigoureuse conclut au rôle incertain de ces facteurs [24]. En cas de naissance gémellaire ou quand il existe une hernie inguinale à la naissance, le risque est modérément mais significativement augmenté [24]. Des

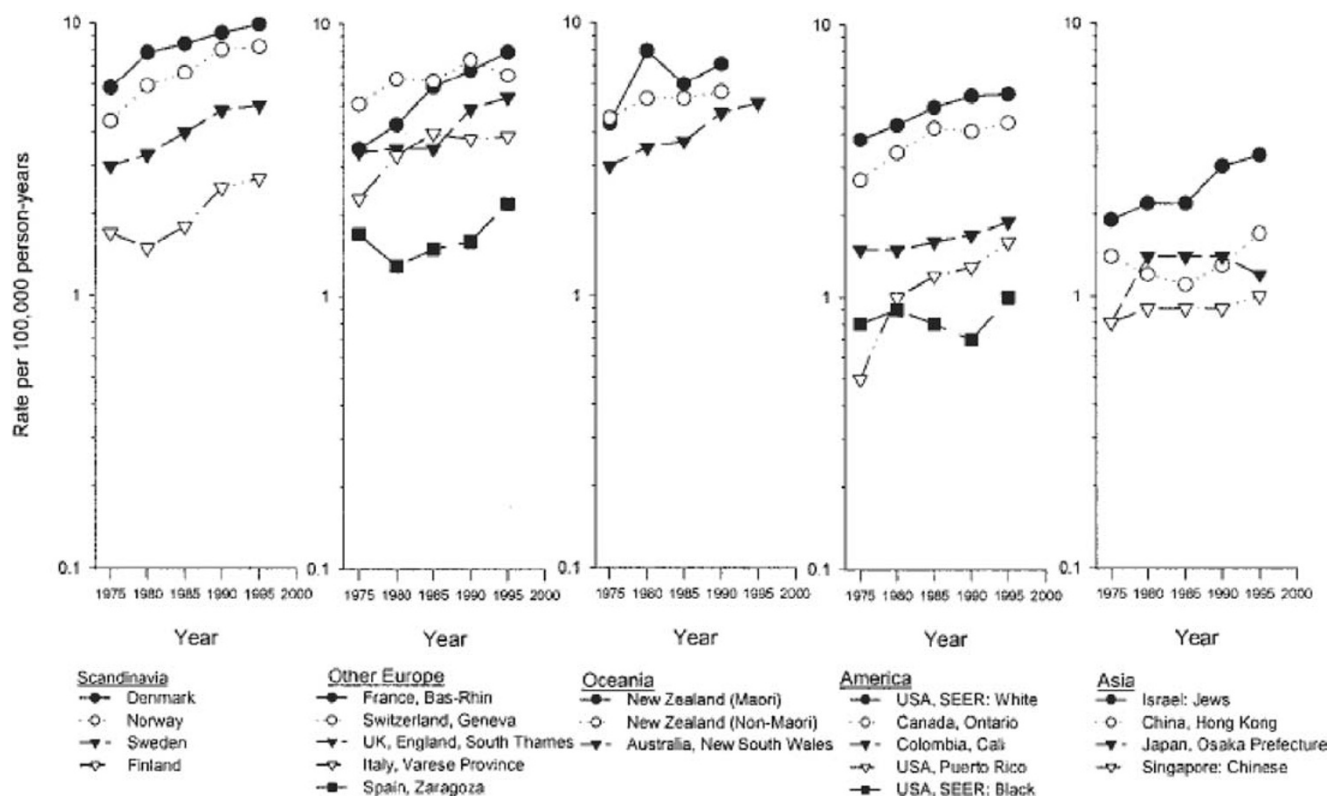


Fig. 3 Évolution entre les périodes 1973–1977 et 1993–1997 de l'incidence du cancer du testicule (pour 100 000) standardisée à l'âge de la population mondiale dans des populations sélectionnées de différents continents et pays (d'après [4])

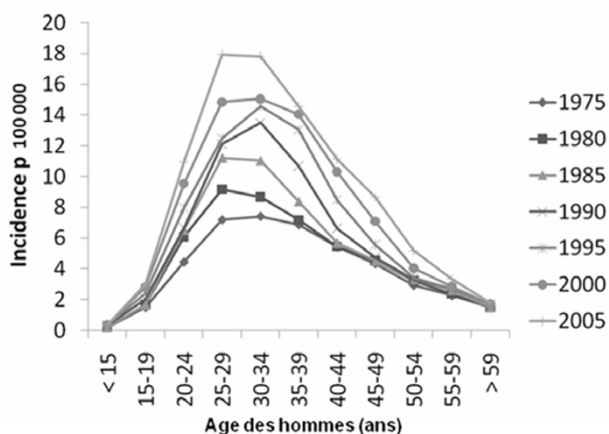


Fig. 4 Évolution de l'incidence du cancer du testicule en France entre 1975 et 2005 en fonction de l'âge des hommes (d'après http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers/estimations_cancers/default.htm)

antécédents personnels de cryptorchidie ou d'hypospadias augmentent le risque d'avoir un CT [25]. Mais c'est la cryptorchidie qui est de loin le facteur de risque principal, un homme ayant eu une cryptorchidie à la naissance a quatre fois plus de risque de développer une tumeur testiculaire [24,25].

L'association entre infertilité masculine et CT a été suspectée depuis longtemps (revue par Richiardi L et al. [26]). Les arguments dans ce sens proviennent d'études menées chez les hommes atteints de cancer qui ont eu moins d'enfants que les autres avant le diagnostic mais aussi d'études menées notamment au Danemark et aux États-Unis, montrant que les hommes appartenant à un couple infertile et ayant des caractéristiques spermatiques altérées ont un risque accru de développer une tumeur testiculaire [27,28].

Les liens observés entre CT, altérations spermatiques, cryptorchidie et hypospadias, l'évolution de leur incidence dans de nombreux pays qui vont dans le même sens et surtout les observations faites au Danemark et en Finlande ont conduit Skakkebaek et son équipe à formuler l'hypothèse que ces différentes pathologies pourraient avoir une étiologie commune liée à une altération du développement testiculaire (TDS : *testicular dysgenesis syndrome*) [29]. L'entité TDS serait due à des perturbations du développement testiculaire in utero se manifestant notamment par l'apparition de cellules CIS dans les tubes séminifères (Fig. 5).

Les altérations génitales de l'homme, y compris le CT, formant le TDS pourraient avoir des causes génétiques. Mais des variations génétiques peuvent difficilement expliquer la rapidité des évolutions d'incidence observées. Il est donc très probable que des facteurs liés à l'environnement

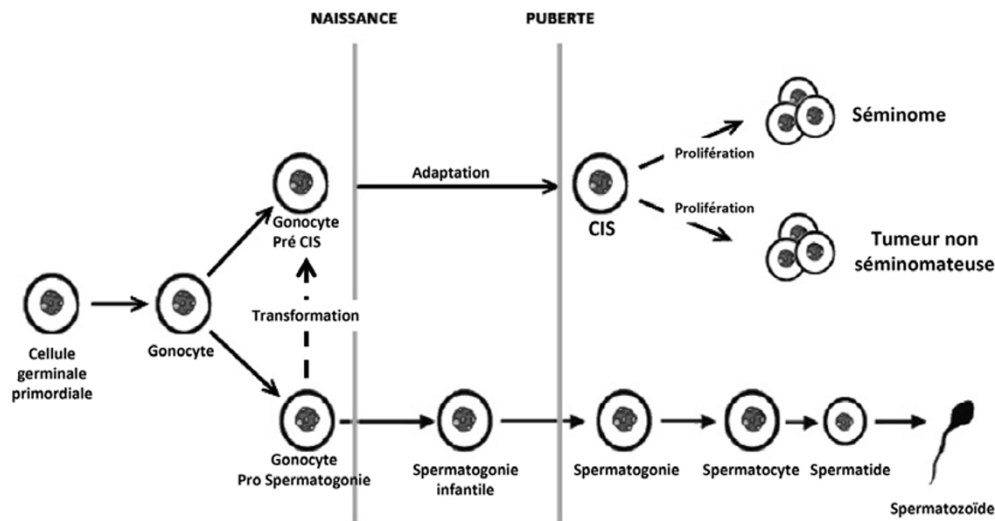


Fig. 5 Représentation schématique de l'origine des cellules CIS et de leur rôle dans la formation des tumeurs testiculaires

puissent jouer un rôle. Les études faites dans des populations migrantes et chez les jumeaux apportent un soutien de poids à cette dernière hypothèse. Ainsi, une étude faite au Danemark a trouvé que dans la première génération d'immigrants, la proportion des hommes atteints d'un CT était similaire à celle de leur pays d'origine et significativement inférieure à celle observée chez les hommes nés sur place, alors qu'elle était identique dans la deuxième génération [30]. Une étude faite chez les jumeaux a par ailleurs montré que la probabilité d'avoir un CT quand son frère était atteint était significativement plus élevée en cas de dizygotie qu'en cas de monozygotie, la différence étant beaucoup plus importante quand il s'agissait de tumeur séminomateuse [31]. Il est donc probable que l'environnement pré- ou postnatal auquel sont soumis les sujets joue un rôle primordial.

Rôle des facteurs génétiques

Les arguments épidémiologiques les plus forts en faveur d'une origine génétique proviennent des études familiales montrant que les frères des hommes atteints d'un CT ont eux-mêmes huit fois plus de risque de développer un cancer et que le risque est multiplié par 4 chez les fils des hommes atteints [32]. Le rôle de facteurs génétiques est aussi suggéré par la disparité d'incidence du CT observée chez les hommes vivant dans un environnement similaire mais étant d'origine ethnique différente. Ainsi, aux États-Unis, les hommes d'origine africaine ont cinq fois moins de risque de développer une tumeur testiculaire que les hommes d'origine européenne [33].

En cas de dysgénésie testiculaire liée à un état intersexué, l'augmentation du risque de CT n'est observée que chez les personnes ayant un chromosome Y [34]. Les gènes situés sur le chromosome Y jouant un rôle déterminant pour le développement testiculaire, il était donc logique de chercher si

des modifications à leur niveau pouvaient être associées à des tumeurs testiculaires. Seule la délétion *gr/gr* située dans la région AZFc connue pour être responsable d'infertilité masculine a été identifiée comme responsable potentiel. Elle est présente chez 3 % des hommes ayant un CT avec antécédents familiaux contre 2 % chez les hommes cancéreux sans antécédents familiaux et 1,3 % chez les hommes non cancéreux. La délétion *gr/gr* est plus fortement associée avec les tumeurs séminomateuses que non séminomateuses [35].

Par ailleurs, les analyses de liaison faites dans des familles dans lesquelles plusieurs cas de CT avaient été détectés ont conduit à suspecter l'existence d'un gène de susceptibilité sur le chromosome X. Ce gène appelé *TGCT1* et positionné en Xq27 pourrait être aussi un facteur de prédisposition de la cryptorchidie [34]. Cependant, ce gène n'a pas été encore identifié.

Si les études d'agrégation familiale du CT suggèrent aussi l'existence d'un gène autosomique majeur se transmettant sur un mode récessif [36], aucun locus spécifique n'a été identifié jusqu'à présent par une approche gène candidat même si le rôle du gène *KITLG* est fort probable (voir ci-dessous). Récemment, des variants du gène *PDE 11A* responsables d'une réduction de l'activité phosphodiesterase, impliquée dans les voies de signalisation AMP cyclique dépendantes, ont été trouvés de manière relativement fréquente chez des hommes atteints d'un CT [37].

Des études de génomique multifactorielles ont identifié huit polymorphismes nucléotidiques (SNPs) situés sur six loci et qui à eux tous représentent 15 % du risque génétique des tumeurs testiculaires [38]. Les études de liaison montrent que deux SNPs (rs 995030 et rs 1508595) situés en 12q21 sur le chromosome 12 sont les signaux d'association les plus forts. La plus faible fréquence de ce polymorphisme chez les hommes d'origine africaine pourrait expliquer les différences

ethniques de l'incidence du CT observées aux États-Unis [33]. Dans la région chromosomique concernée se trouve un seul gène, *KITLG* (aussi connu sous le nom de *stem cell factor* ou *steel factor*), codant le ligand du récepteur membranaire à activité tyrosine-kinase KIT. Le système KITLG/KIT participe à la régulation de la prolifération et à la migration des cellules germinales primordiales dans les gonades primitives. Les souris de la lignée 129 chez lesquelles il existe une délétion homozygote spontanée de ce gène ont un risque accru de développer une tumeur testiculaire [39]. Le rôle potentiel du système KITLG/KIT dans la formation des tumeurs testiculaires est aussi renforcé par le fait que certains des autres polymorphismes identifiés comme facteurs de prédisposition, par exemple ceux touchant le gène *SPRY4* localisé sur le chromosome 5, ont un lien avec la voie de signalisation KITLG/KIT [38]. Les polymorphismes qui ont été identifiés peuvent avoir d'autres effets. Ils pourraient modifier la régulation des télomères ou la différenciation sexuelle par l'intermédiaire du gène *DMRT1* [38].

Des modifications des gènes impliqués dans le métabolisme des hormones stéroïdes pourraient aussi favoriser la formation de tumeurs testiculaires. Une étude cas-témoins menée en Norvège a trouvé que les hommes hétérozygotes ou homozygotes pour les allèles *CYP17*2A* et *CYP17*2C* ont un risque significativement diminué d'avoir un CT [40]. Les isoenzymes CYP sont impliquées dans le métabolisme des hormones stéroïdes en intervenant dans l'hydroxylation du cytochrome P450. Une étude similaire faite en Italie a trouvé une association entre des polymorphismes du gène *HSD17B4* et l'existence d'une tumeur testiculaire chez l'homme [41]. Le gène *HSD17B4* code pour une enzyme qui participe à l'inactivation de l'estradiol en le transformant en œstrone et à la conversion de testostérone en androstènedione.

Le gène du récepteur aux androgènes est aussi un candidat privilégié dont les modifications pourraient favoriser la survenue du TDS et de tumeurs testiculaires. Si des variations de la séquence trinuléotidique (CAG) du gène ont pu être associées à des altérations de la production des spermatozoïdes et de la fertilité, les différentes études qui ont cherché à mettre en évidence un lien entre la longueur de la chaîne répétée de séquences CAG et le CT n'ont pas donné de résultats concordants et convaincants jusqu'à présent (revue par Rajpert-de Meyts [1]).

Rôle des facteurs hormonaux

L'hypothèse que des modifications hormonales, notamment estrogéniques et/ou androgéniques, se manifestant à des moments sensibles du développement testiculaire, pourraient favoriser la formation de tumeurs testiculaires a été formulée depuis longtemps.

L'étude des taux d'hormones endogènes mesurées pendant la grossesse chez les mères d'hommes atteints d'un

CT a montré que quand le sulfate de déhydroépiandrostènedione (DHEAS) était élevé, le risque que l'homme ait un CT était diminué par 5 et il était multiplié par 4 quand le taux d'androstènedione était élevé [42]. Cette observation qui devrait être confirmée suggère que les interactions hormonales pendant la grossesse pourraient jouer un rôle sur la formation des tumeurs testiculaires. Cependant, la mesure de marqueurs d'exposition androgéniques in utero comme la longueur relative du deuxième et du troisième doigt chez les hommes atteints de cancer n'est pas en faveur d'un déséquilibre hormonal pendant la vie fœtale [43].

Par ailleurs, l'exposition à des estrogènes exogènes pendant la grossesse ne modifie pas le risque de CT chez l'enfant [44], ce qui est en accord avec l'opinion exprimée par Richard Sharpe que l'exposition à des estrogènes exogènes pendant le premier trimestre de la grossesse n'est liée qu'à une faible augmentation du risque de CT [45].

La puberté est un autre moment critique du développement testiculaire. Chez l'adolescent et le jeune adulte, une étude menée au Texas a trouvé qu'il existait une relation inverse entre le développement d'une tumeur testiculaire et la survenue d'une calvitie ou d'un acné qui sont des marqueurs d'une exposition élevée aux androgènes [46]. L'association était d'autant plus importante que la perte de cheveux était plus tardive et plus importante. Elle concernait principalement les tumeurs non séminomateuses. Ces résultats suggèrent que le niveau d'androgènes endogènes, notamment de dihydrotestostérone (DHT), au moment de la puberté ou chez les jeunes adultes pourrait interférer avec le développement testiculaire et la formation de tumeurs.

Le rôle de la nutrition et notamment des produits lactés a aussi été évoqué [26]. Une étude allemande a mis en évidence un lien entre la quantité de produits gras du lait et de galactose consommés au moment de l'adolescence et la survenue d'un CT [47]. Le galactose entre dans la composition des chaînes sucrées des gonadotrophines. Des modifications de structure de ces hormones qui régulent le développement et la fonction gonadique pourraient être responsables de perturbations se manifestant par la formation d'une tumeur.

Un autre mécanisme d'action potentiel des estrogènes a été exploré par Fénichel et ses collaborateurs. Ils ont trouvé que ces stéroïdes stimulaient in vitro la prolifération d'une lignée de cellules séminomateuses. L'effet se produit par l'intermédiaire d'un récepteur membranaire couplé à une protéine G qui activerait les voies de signalisation MAP kinase et protéine kinase A [48].

Rôle des perturbateurs endocriniens

Bien que des perturbations de la régulation hormonale aient été suspectées d'être directement ou indirectement responsables d'altérations du développement testiculaire et du TDS

Tableau 1 Modifications significatives des taux de composés organochlorés mesurés dans le sérum d'hommes atteints d'un cancer du testicule et de leurs mères

Auteurs	Pays	Origine et moment du prélèvement	Effectif	Modifications observées
Hardell et al. 2003 [52,54]	Suède	Hoe Dg Mère Dg	61 44	Cis-nonachlordane ↗ PCBs totaux ↗, HCB, trans et cis-nonachlor ↗ clordanes totaux ↗
Biggs et al. 2008 [55]	États-Unis	Hoe Dg	246	Aucune modification 11 organochlorés
McGlynn et al. 2008 [49]	États-Unis	Hoe < Dg	754	p,p' DDE ↗, trans et cis-nonachlor ↗
Purdue et al. 2009 [50]	Norvège	Hoe < Dg	49	p,p' DDE ↗, chlordanes totaux ↗, trans-nonachlor ↗, oxychlordane ↗, PCBs 99, 138, 153, 167, 189, 195 ↗
McGlynn et al. 2006 [53]	États-Unis	Hoe < Dg	736	PCBs 118, 138, 156, 163, 170, 180, 187 ↗
Cohn et al. 2010 [51]	États-Unis	Mère à la naissance	15	p,p' DDT et p,p' DDE ↗

Les analyses ont été faites dans du sérum prélevé quand le cancer a été diagnostiqué (Dg) ou plusieurs années avant (< Dg).
HCB = hexachlorobenzène ; PCBs = biphényles polychlorés.

depuis de nombreuses années, les travaux cherchant à mettre en évidence une relation entre une exposition à des substances agissant comme des perturbateurs endocriniens et la survenue d'un CT sont récents et peu nombreux. Ils ont concerné essentiellement des composés organochlorés dont certains sont interdits depuis de nombreuses années dans les pays économiquement développés. Il s'agit le plus souvent d'études cas-témoins comparant la quantité des différents produits testés présente dans le sérum d'hommes atteints de CT et prélevés soit quand le diagnostic a été fait, soit plusieurs années auparavant (Tableau 1). Dans deux études, les composés ont été aussi mesurés chez la mère. Les résultats quelquefois inconstants ont été synthétisés dans une très bonne revue publiée par Cook et al. [56].

Sur les quatre études qui ont analysé le rôle potentiel du DDT et du p,p' DDE, aucune n'a trouvé de lien entre DDT et CT. En revanche, deux sur quatre ont mis en évidence une association entre la quantité de p,p' DDE dosée chez l'homme et la survenue d'un cancer [49,50]. Le p,p' DDE qui a des propriétés antiandrogéniques a été aussi trouvé en quantité significativement plus élevée chez les mères, mais l'étude n'a porté que sur un très faible nombre de cas [51].

Le chlordanes et ses dérivés ont été analysés dans quatre études. Trois fois sur quatre, une association a été trouvée avec la survenue d'un CT [49,50,52]. Le mécanisme d'action du chlordanes et de ses dérivés n'est pas connu. Ils pourraient agir au niveau du métabolisme hépatique des hormones.

Les résultats concernant les biphényles polychlorés (PCBs) sont plus contradictoires, la quantité de certains d'entre eux étant plus élevée en cas de CT dans deux études [50,52], alors qu'elle était plus faible dans la troisième [53].

De l'ensemble de ces études, on ne peut retenir que p,p' DDE, cis-nonachlor et trans-nonachlor comme substances pour lesquelles il y a des arguments épidémiologiques suggérant leur influence sur la survenue d'un CT. Cependant, l'inconstance et la faiblesse des associations observées nécessitent que les résultats obtenus soient confirmés et leurs mécanismes d'action spécifiques précisés. Il n'est en effet pas impossible que l'interaction entre les dérivés du chlordanes mais aussi les PCBs et la survenue d'un CT soient modulés par des polymorphismes des gènes *CYP1A1* et *HSD17B4* impliqués dans le métabolisme des hormones stéroïdes [57].

Enfin, il a été montré que le bisphénol A à faible dose stimulait in vitro la prolifération de cellules tumorales séminomateuses selon une action similaire à celle des estrogènes sur des récepteurs membranaires liés à une protéine G [58].

Une association entre l'exposition à des phtalates et le développement d'un CT n'a jamais été démontrée. Cependant, les perturbations induites par les phtalates sur la prolifération et la différenciation des cellules germinales à des moments très précis du développement du testicule fœtal in vitro et in vivo chez les rongeurs suggèrent que ce type de produits pourrait favoriser l'apparition de cellules CIS et ultérieurement la survenue d'un cancer [59].

Conclusion

Il existe incontestablement des évolutions temporelles et des variations géographiques de l'incidence du CT. Les raisons de ces modifications sont d'autant plus difficiles à comprendre que la pathogénie de ce type de tumeur est encore mal connue. Il y a néanmoins de bons arguments pour penser que des altérations de la prolifération et de la différenciation des cellules germinales primitives pendant la vie fœtale jouent un rôle déterminant. Aucun facteur génétique clairement responsable du cancer n'a été identifié jusqu'à présent mais des polymorphismes touchant notamment des gènes intervenant dans la régulation de la différenciation des cellules germinales fœtales et du métabolisme hormonal pourraient être impliqués et agir donc comme facteurs de susceptibilité.

Le CT n'est pas un cancer hormonodépendant comme le cancer de la prostate ou le cancer du sein. Cependant, des facteurs hormonaux agissant soit pendant la vie fœtale ou au moment de la puberté pourraient favoriser son apparition. Malgré les quelques études épidémiologiques menées dans le domaine, le rôle que pourraient jouer des substances exogènes agissant comme des perturbateurs endocriniens reste encore à démontrer.

Conflit d'intérêt : l'auteur déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

- Rajpert-de Meyts E (2006) Developmental model for the pathogenesis of testicular carcinoma in-situ: genetic and environmental aspects. *Hum Reprod Update* 12:303–23
- Oosterhuis JW, Looijenga LH (2005) Testicular germ-cell tumors in a broader perspective. *Nat Rev Cancer* 5:210–22
- Horwich A, Shipley J, Huddart R (2006) Testicular germ-cell cancer. *Lancet* 367:754–65
- Purdue MP, Devesa SS, Sigurdson AJ, McGlynn KA (2005) International patterns and trends in testis cancer incidence. *Int J Cancer* 115:822–7
- Rosen A, Jayram G, Drazer M, Eggener SE (2011) Global trends in testicular cancer incidence and mortality. *Eur Urol* 60:374–9
- Bray F, Richiardi L, Ekbom A, et al (2006) Trends in testicular cancer incidence and mortality in 22 European countries: Continuing increases in incidence and decline in mortalities. *Int J Cancer* 118:3099–111
- Bergström R, Adami HO, Möhner M, et al (1996) Increase in testicular cancer incidence in six European countries: a birth cohort phenomenon. *J Natl Cancer Inst* 88:727–33
- Huyghe E, Plante P, Thonneau PF (2007) Testicular cancer variations in time and space in Europe. *Eur Urol* 51:621–8
- Joffe M (2010) What has happened to human fertility? *Hum Reprod* 25:295–307
- Bray F, Richiardi L, Ekbom A, et al (2006) Trends in testicular cancer incidence and mortality in 22 European countries: continuing increases in incidence and declines in mortality. *Int J Cancer* 118:3099–111
- Fédération Française des CECOS, Auger J, Jouannet P (1995) L'incidence du cancer du testicule augmente-t-elle en France ? *La Presse Med* 24:1133
- Walschaerts M, Muller A, Daudin M, et al (2007) Sperm cryopreservation: recent and marked increase in use for testicular cancer compared with Hodgkin disease. *J Androl* 28:801–3
- Walschaerts M, Huyghe E, Muller A, et al (2008) Doubling of testicular cancer incidence rate over the last 20 years in southern France. *Cancer Causes Control* 19:155–61
- Belot A, Grosclaude P, Bossard N, et al (2008) Cancer incidence and mortality in France over the period 1980–2005. *Rev Epidemiol Santé Publique* 56:159–75
- Kudjawan Y, Uhry Z, Danzon A, Bloch J (2011) Cancer du testicule : évolution nationale et variations régionales du taux de patients opérés 1998–2008 - Données hospitalières. Disponible sur : www.invs.sante.fr
- Stevens LC, Little CC (1954) Spontaneous testicular teratomas in an inbred strain of mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 40:1080–7
- Zechel JL, MacLennan GT, Heanney JT, Nadeau JH (2011) Spontaneous metastasis in mouse models of testicular germ-cell tumors. *Int J Androl* 34:e278–e87
- Anderson PD, Lam MY, Poirier C, et al (2009) The role of the mouse Y chromosome on susceptibility to testicular germ cell tumors. *Cancer Res* 69:3614–8
- Skakkebaek NE (1972) Possible carcinoma-in-situ of the testis. *Lancet* 516–7
- Sonne SB, Almstrup K, Dalgaard M, et al (2009) Analysis of gene expression profiles of micro dissected cell populations indicates that testicular carcinoma in situ is an arrested gonocyte. *Cancer Res* 69:5241–50
- Looijenga LHJ, Gillis AJM, Stoope H, et al (2011) Dissecting the molecular pathways of (testicular) germ cell tumour pathogenesis; from initiation to treatment-resistance. *Int J Androl* 34:e234–e51
- Lambrot R, Kimmins S (2010) Histone methylation is a critical regulator of the abnormal expression of POU5F1 and RASSF1A in testis cancer cell lines. *Int J Androl* 33:1–14
- Cook MB, Akre A, Forman D, et al (2009) A systematic review and meta-analysis of perinatal variables in relation to the risk of testicular cancer — experiences of the mother. *Int J Epidemiol* 38:1532–42
- Cook MB, Akre A, Forman D, et al (2010) A systematic review and meta-analysis of perinatal variables in relation to the risk of testicular cancer — experiences of the son. *Int J Epidemiol* 39:1605–18
- Schnak TH, Poulsen G, Myrup G, et al (2010) Familial coaggregation of cryptorchidism, hypospadias and testicular germ-cell cancer: a nationwide cohort study. *J Natl Cancer Inst* 102:187–92
- Richiardi L, Pettersson A, Akre O (2007) Genetic and environmental factors for testicular cancer. *Int J Androl* 30:230–41
- Jacobsen R, Bostofte E, Engholm G, et al (2000) Risk of testicular cancer in men with abnormal semen characteristics: cohort study. *BMJ* 321:789–92
- Jay DR, Craig FN, Goldstein M (2005) Increased incidence of testicular cancer in men presenting with infertility and abnormal semen analysis. *J Urol* 174:1819–22
- Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM (2001) Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 16:972–8
- Myrup C, Westgaard T, Schnak T, et al (2008) Testicular cancer risk in first- and second-generation immigrants to Denmark. *J Natl Cancer Inst* 100:41–7
- Swerdlow AJ, De Stavola BL, Swanwick MA, Maconochie NE (1997) Risk of breast and testicular cancers in young adult twins in England and Wales: evidence on prenatal and genetic aetiology. *Lancet* 350:1723–8

32. Hemminki K, Li X (2004) Familial risk in testicular cancer as a clue to a heritable and environmental aetiology. *Br J Cancer* 90:1765–70
33. McGlynn KA, Devesa SS, Graubard BI, Castle PE (2005) Increasing incidence of testicular germ cell tumors among black men in the United-States. *J Clin Oncol* 23:5757–61
34. Lutke Holzik MF, Rapleu EA, Horkstra AJ, et al (2004) Genetic predisposition to testicular germ-cell tumours. *Lancet Oncol* 5:363–72
35. Nathanson KL, Kanatsky PA, Hawes R, et al (2005) The Y deletion gr/gr and susceptibility to germ-cell tumor. *Am J Hum Genet* 77:1034–43
36. Heimdal K, Olsson A, Tretli S, et al (1997) A segregation analysis of testicular cancer based on Norwegian and Swedish families. *Br J Cancer* 75:1084–7
37. Horvath A, Korde L, Greene MH, et al (2009) Functional phosphodiesterase 11A mutations may modify the risk of familial and bilateral testicular germ cell tumors. *Cancer Res* 69:5301–6
38. Turnbull C, Rahman N (2011) Genome-wide association studies provide new insight in the genetic basis of testicular germ-cell tumour. *Int J Androl* 34:e86–e96
39. Heaney JD, Lam MY, Michelson MV, Nadeau JH (2008) Loss of the transmembrane but not the soluble kit ligand isoform increases testicular germ cell tumor susceptibility in mice. *Cancer Res* 68:5193–7
40. Kristiansen W, Haugen TB, Witczak O, et al (2010) CYP1A1, CYP3A5 and CYP3A7 polymorphisms and testicular cancer susceptibility. *Int J Androl* 34:77–83
41. Ferlin A, Ganz F, Pengo M, et al (2010) Association of testicular germ cell tumor with polymorphisms in estrogen receptor and steroid metabolism genes. *Endocr Relat Cancer* 17:17–25
42. Holl K, Lundin E, Surcel HM (2009) Endogenous steroid hormone levels in early pregnancy and risk of testicular cancer in the offspring: a nested case-reference study. *Int J Cancer* 124:2923–8
43. Auger J, Eustache F (2011) Second to fourth digit ratios, male genital development and reproductive health: a clinical study among fertile men and testis cancer patients. *Int J Androl* 34:e49–e58
44. Shankar S, Davies S, Giller S, et al (2006) In utero exposure to female hormones and germ cell tumors in children *Cancer* 106:1169–77
45. Sharp RM (2003) The “oestrogen hypothesis” — where do we stand now? *Int J Androl* 26:2–15
46. Trabert B, Sigurdson AJ, Sweeney AM, et al (2011) Baldness acene and testicular germ cell tumours. *Int J Androl* 34:e59–e67
47. Stang A, Ahrens W, Baumgardt-Elms C, et al (2006) Adolescent milk fat and galactose consumption and testicular germ cell cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15:2189–95
48. Bouskine A, Nebout M, Mograbi B, et al (2008) Estrogens promote human testicular germ cell cancer through a membrane-mediated activation of extracellular regulated kinase and protein kinase A. *Endocrinology* 149:565–73
49. McGlynn KA, Quraishi SM, Graubard BI, et al (2008) Persistent organochlorine pesticide and risk of testicular gem cell tumors. *J Natl Cancer Inst* 100:663–71
50. Purdue MP, Engel LS, Langseth H, et al (2009) Prediagnostic serum concentrations of organochlorine compounds and risk of testicular germ cell tumors. *Environ Health Perspect* 117:1514–9
51. Cohn BA, Cirillo PM, Christiansonn RE (2010) Prenatal DDT exposure and testicular cancer: a nested case-control study. *Arch Environ Occup Health* 65:127–34
52. Hardell L, Van Bavel B, Lindström G, et al (2003) Increased concentrations of polychlorinated biphenyls, hexachlorobenzen, and chlordanes in mothers of men with testicular cancer. *Environ Health Perspect* 111:930–4
53. McGlynn KA, Quraishi SM, Graubard BI, et al (2009) Polychlorinated biphenyls and risk of testicular germ cell tumors. *Cancer Res* 69:1901–9
54. Hardell L, Van Bavel B, Lindström G, et al (2004) Concentrations of polychlorinated biphenyls in blood and the risk of testicular cancer. *Int J Androl* 27:282–90
55. Biggs ML, Davis MD, Eaton DL, et al (2008) Serum organochlorine pesticide residues and testicular germ cell carcinoma: a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17:2012–8
56. Cook MB, Trabert B, McGlynn KA (2011) Organochlorine compounds and testicular dysgenesis syndrome: human data. *Int J Androl* 34:e68–e84
57. Chia VM, Li Y, Quraishi SM, et al (2010) Effect modification of endocrine disruptors and testicular germ cell tumour risk by hormone-metabolizing genes. *Int J Androl* 33:588–96
58. Bouskine A, Nebout M, Brücker-Davies F, et al (2009) Low doses of bisphenol A promote human sminoma cell proliferation by activating PKA and PKG via a membrane G-protein-coupled to Estrogen receptor. *Environ Health Perspect* 117:1053–8
59. Jobling MS, Hutchison GR, Van den Driesche S, Sharpe RM (2011) Effects of di (n-butyl) phtalate exposure on foetal rat germ-cell number and differentiation: identification of age-specific windows of vulnerability. *Int J Androl* 34(5 Pt 2): e386–e96